

FINE PARTICLE PREPARATION AND ITS PRODUCTION**BEST AVAILABLE COPY****Publication number:** JP6293636**Publication date:** 1994-10-21**Inventor:** AKAGI YASABURO; TAKECHI NOBUYUKI;
NONOMURA MUNEO**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD**Classification:****- International:** A61K9/52; A61K9/58; A61K47/34; A61K9/52;
A61K47/34; (IPC1-7): A61K9/58; A61K9/52**- european:****Application number:** JP19930178852 19930720**Priority number(s):** JP19930178852 19930720; JP19930021142 19930209;
JP19920198242 19920724**Report a data error here****Abstract of JP6293636****PURPOSE:** To obtain a new sustained release fine particle preparation containing a medicine.**CONSTITUTION:** This medicine-containing polymer fine particle preparation comprises a water-soluble inorganic salt, organic acid or organic acid salt dispersed at least partially or wholly to the surface of the preparation. A medicine-containing polymer solution and a solution of the water-soluble inorganic salt, organic acid or organic acid salt are sprayed and brought into contact with each other in a spray dryer without being made into a mixed solution to produce the objective medicine-containing polymer fine particle preparation. Optionally, the solution of the water-soluble inorganic salt, organic acid or organic acid salt may be mixed with a nonionic surfactant or may be separately sprayed with a solution of the nonionic surfactant. A sustained release fine particle preparation having a high content of medicine can be continuously mass-produced in a short time to greatly suppress aggregation and adhesion of fine particle preparation. Further, dispersibility of fine particle preparation into a dispersion medium can be extremely improved.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-293636

(43)公開日 平成6年(1994)10月21日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 9/58	J 7329-4C			
	R 7329-4C			
9/52	J 7329-4C			
	R 7329-4C			

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁)

(21)出願番号 特願平5-178852	(71)出願人 000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日 平成5年(1993)7月20日	(72)発明者 赤木 弥三郎 大阪府高槻市松が丘3丁目18番18号
(31)優先権主張番号 特願平4-198242	(72)発明者 武智 信之 大阪府大阪市東淀川区瑞光1丁目6番31号
(32)優先日 平4(1992)7月24日	武田薬品瑞光荘内
(33)優先権主張国 日本 (JP)	(72)発明者 野々村 宗夫 大阪府吹田市五月が丘西6番4-204号
(31)優先権主張番号 特願平5-21142	(74)代理人 弁理士 岩田 弘 (外5名)
(32)優先日 平5(1993)2月9日	
(33)優先権主張国 日本 (JP)	

(54)【発明の名称】 微粒子製剤およびその製造法

(57)【要約】

【目的】 薬物を含有する新規徐放性微粒子製剤を提供する。

【構成】 水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩がその表面の少なくとも一部または全体に分散した薬物含有高分子重合物微粒子製剤、および薬物を含む高分子重合物液と、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液とを、混合液とすることなくスプレードライヤー内で噴霧・接触させる薬物含有高分子重合物微粒子製剤の製造法を開示する。所望により、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液に非イオン性界面活性剤を添加してもよく、また、非イオン性界面活性剤の液を別途、噴霧してもよい。

【効果】 薬物高含量の徐放性微粒子製剤を短時間に連続的に大量に生産でき、微粒子製剤の凝集や付着を顕著に防止することができる。さらに、微粒子製剤の分散媒への分散性を飛躍的に向上させることができる。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩で、少なくとも部分的ないしは完全に被覆された薬物含有高分子重合物微粒子製剤。

【請求項2】薬物を含む高分子重合物溶液と、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液とを、それぞれ別のノズルを用いてスプレードライヤー中で噴霧・接触させることを特徴とする、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩で、少なくとも部分的ないしは完全に被覆された薬物含有高分子重合物微粒子製剤の製造法。

【請求項3】水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液が水溶液である請求項2記載の製造法。

【請求項4】水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液に非イオン性界面活性剤を含有させる請求項2記載の製造法。

【請求項5】さらに、非イオン性界面活性剤溶液を噴霧・接触させる請求項2記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬物徐放性の微粒子製剤およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術および課題】水溶性薬物を含有した徐放性のマイクロカプセルのごとき微粒子製剤の製造法の一つとして、従来、水中乾燥法が知られており、例えば、特開昭60-100516号公報に記載されている従来技術に従って三相乳化物を形成し、水中乾燥法によりマイクロカプセルを製造する方法では、水溶性薬物は外水相に分配するため、微粒子製剤へのトラップ率が低下し高含有量の製剤が得られにくい。一般に、水中乾燥法により製造された微粒子製剤はトラップ率においてロット間ばらつきが大きく、また、初期放出量も多く、スケールアップによる影響が大きく、品質を一定レベルに維持することが困難である。また、スプレードライ法も知られているが、この方法により微粒子製剤を製造すると、トラップ率の問題は少ないが、一般には初期放出が多い。微粒子製剤間の付着・凝集が多く、さらに微粒子製剤がスプレードライヤーに付着する。水中乾燥品と比較すると、微粒子製剤は水性の分散媒への分散性が良くないという問題がある。

【0003】

【課題を解決するための手段】このような事情に鑑み、本発明者らは、マイクロカプセル等の微粒子製剤間の付着・凝集が少なく、分散性のよい水溶性あるいは脂溶性の徐放性製剤を得るために、鋭意研究したところ、(1)薬物と高分子重合物とを含む溶液、(2)薬物または高分子重合物あるいは両者の一部または全てが分散状態にある液、(3)薬物または高分子重合物あるいは両者を含む液が、O/W、W/O、W/O/W、O/W/O型の乳化液、あるいは(4)薬物または高分子重合物あるいは両者

10

20

30

40

50

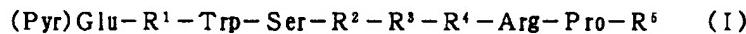
を含む液が(3)の乳化状態にあって、かつ、薬物または高分子重合物あるいは両者の一部または全てが分散状態である液を、スプレードライヤーのノズル(二流体ノズル、多流体ノズルまたは圧力ノズルまたは2液、多液噴霧用の構造にした回転ディスク)から微粒化・噴霧し、別のノズルからマイクロカプセル等の微粒子製剤凝集防止用の非付着性の水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液を噴霧することによって、微粒子製剤間の付着・凝集が少なく、薬物の微粒子製剤中へのトラップ率が高く、放出試験において初期放出量の少ない、優れた性質を有する微粒子製剤を効率よく連続的に、しかも短時間に大量に得ることができることを見いだした。上記水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液とは、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の分散液であってもよい。

【0004】また、凝集防止用の水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液を噴霧する際、非付着性物質液に非イオン性界面活性剤を添加し噴霧することによって、または水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の分散液あるいは溶液とは別に、非イオン性界面活性剤溶液を微粒子製剤形成時に同時に噴霧することにより、さらに良好な分散性を示す微粒子製剤を得ることができることを見いだし、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩で、少なくとも部分的ないしは完全に被覆された薬物含有高分子重合物微粒子製剤を提供するものである。また、本発明は、薬物を含む高分子重合物溶液と、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液とを、それぞれ別のノズルを用いてスプレードライヤー中で噴霧・接触させることを特徴とする、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩で、少なくとも部分的ないしは完全に被覆された薬物含有高分子重合物微粒子製剤の製造法も提供するものである。本発明の製造法においては、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液に非イオン性界面活性剤を添加して噴霧するか、別途、非イオン性界面活性剤の溶液を噴霧・接触させることにより、より良好な分散性を有する微粒子製剤が得られる。

【0005】本発明によれば、薬物と高分子重合物を含む溶液、乳化液あるいは懸濁液を、スプレードライヤーを用いて噴霧・乾燥することによって、有機溶媒と共に水も瞬時に揮発させ、薬物を損失することなく、適切で強固な構造のマイクロカプセルのような微粒子製剤を製造することができ、放出試験での薬物の初期放出量を水中乾燥法によるものよりも少なく抑えることが可能となる。また、同時に、またはあらかじめ、もう一方のノズルから微粒子製剤凝集防止のために、凝集防止剤として水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の溶液を噴霧することによって、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の微粒子が微粒子製剤の表面周囲を少なくとも部分的ないしは完全に被覆し、微粒子製剤間の凝集や微粒子製

剤のスプレードライヤー装置への付着を顕著に防止し、流動性に優れた粉末微粒子を、凍結乾燥工程なしに短時間で得ることができる。さらに、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩と共にあるいは別に、非イオン性界面活性剤溶液を高分子重合物液と同時に噴霧することにより、界面活性剤が微粒子製剤表面を被覆し、微粒子製剤分散時に非常に優れた分散性を示す。

【0006】以下、本発明をさらに詳しく説明する。微粒子製剤の具体例としては、例えばマイクロカプセル等が挙げられる。これらの中でマイクロカプセルが最も好ましい。本発明の微粒子製剤に用いる薬物は、特に限定されないが、例えば、生理活性を有するペプチド、その他の抗生物質、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去痰剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍*



[式中、R¹はHis、Tyr、Trpまたはp-NH₂-Pheを、R²はTyrまたはPheを、R³はGlyまたはD型のアミノ酸残基を、R⁴はLeu、IleまたはNleを、R⁵はGly-NH-R⁶(R⁶はHまたは、所望により水酸基を有する低級アルキル基)またはNH-R⁶(R⁶は前記と同意義)をそれぞれ示す。]で表わされるペプチドまたはその塩が挙げられる[米国特許第3,853,837号、同第4,008,209号、同第3,972,859号、英国特許第1,423,083号およびプロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)第78巻 第6509~6512頁(1981年)参照]。上記式(I)において、R³で示されるD型のアミノ酸残基としては、例えば、炭素数が9までのα-D-アミノ酸〔例、D-(Leu、Ile、Nle、Val、NVal、Abu、Phe、Phg、Ser、Tyr、Met、Ala、Trp、α-Aibu)〕などが挙げられ、それらは適宜保護基(例、t-ブチル、t-ブトキシ、t-ブトキカルボニルなど)を有していてもよい。勿論、ペプチド(I)の酸塩、金属錯体化合物もペプチド(I)と同様に使用することができる。式(I)で表わされるペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関して用いる略号は、IUPAC-IUBコミッション オン バイオケミカルノメンクレーチュア (Commission on Biochemical Nomenclature)による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、また、アミノ酸に関し、光学異性体がありうる場合、特に明示しなければL体を示す。なお、本明細書においては、上記(I)式においてR¹=His、R²=Tyr、R³=D-Leu、R⁴=Leu、R⁵=NHCH₂-CH₃であるペプチドの酢酸塩を「TAP-144」と称する。

【0008】また、該ペプチドとしては、LH-RH拮抗物質(米国特許第4,086,219号、同第4,124,577号、同第4,253,997号および同第4,317,8150

*剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤、骨吸収抑制剤、血管新生抑制剤などが挙げられる。このうち生理活性を有するペプチド、骨吸収抑制剤、血管新生抑制剤が好ましい薬剤として挙げられる。上記生理活性を有するペプチドとしては、2個以上のアミノ酸から構成されるもので、分子量約200~80000のものが好ましい。その具体例としては、例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、これと同様の作用を有する誘導体であって、式(I)：

【0007】

【化1】

5号参照)が挙げられる。また、さらに該ペプチドとしては、例えば、インスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体(米国特許第4,087,390号、同第4,093,574号、同第4,100,117号および同第4,253,998号参照)、成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)その塩およびその誘導体(特開昭50-121273号、特開昭52-116465号公報参照)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、パソブレシン、パソブレシン誘導体(デスマブレシン[日本内分泌学会雑誌、第54巻、第5号第676~691頁(1978)]参照)、オキシトシン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、グルカゴン、ガストリシン、セクレチン、パンクリオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロビン(HCG)、エンケファリン、エンケファリン誘導体[米国特許第4,277,394号、ヨーロッパ特許出願公開第3,156,7号公報参照]等のオリゴペプチドおよびエンドルフィン、キョウトルフィン、インターフェロン(α型、β型、γ型)、インターロイキン(1、II、III)、タフトシン、サイモボイエチン、サイモシン、サイモスチムリン、胸腺液性因子(THF)、血中胸腺因子(FTS)およびその誘導体(米国特許第4,229,438号参照)、およびその他の胸腺因子[医学のあゆみ、第125巻、第10号、835~843頁(1983年)]、腫瘍壞死因子(TNF)、コロニー誘発因子(CSF)、モチリン、ディノルフィン、ボムペシン、ニュウロテンシン、セルレイン、ブラディキニン、ウロキナーゼ、アスピラギナーゼ、カリクレイン、サブスタンスP、神経成長因子、血液凝固因子の第VII因子、第IX因子、塩化リゾチーム、ポリミキシンB、コリスチン、グラミシン、バシトラシン、タンパク合成刺激ペプチド(英國特許第8,232,082号)、胃酸分泌抑制ポリペプチド(GIP)、パソアクティブイ

ンステティナル ポリペプチド (vasoactive intestinal polypeptide: VIP)、プレートレット デライブド グロス ファクター (platelet-derived growth factor: PDGF)、成長ホルモン分泌因子 (GIF、ソマトクリニン)、ボーンモーフアゲネティック プロテイン (bone morphogenetic protein: BMP)、上皮成長因子 (EGF)などのペプチドが挙げられる。

【0009】上記抗腫瘍剤としては、例えば、塩酸ブレオマイシン、メソトレキセート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、硫酸ビンプラスチン、硫酸ビンクリスチン、塩酸ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフルリル-5-フルオロウラシル、ビシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、ポリI:C、ポリA:U、ポリICLCなどが挙げられる。上記の抗生物質としては、例えば、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ビペラシリン、チカルシリン、セファロチノン、セファロリジン、セフォチアム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セファゾリン、セファタキシム、セフォベラゾン、セフチゾキシム、モキソラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩などが挙げられる。上記の解熱、鎮痛、消炎剤としては、例えば、サリチル酸、スルビリン、フルフェナム酸、ジクロフェナック、インドメタシン、モルヒネ、ペチジン、酒石酸レボルファンノール、オキシモルフォンなどが、鎮咳去痰剤としては、例えば、エフェドリン、メチルエフェドリン、ノスカビン、コデイン、ジヒドロコデイン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテノール、サルブタノール、テレブタリンまたはその塩などが、鎮痛剤としては、例えば、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリクロルペラジン、アトロビン、スコボラミンまたはその塩などが、筋弛緩剤としては、例えば、ブリジノール、ツボクラリン、パンクロニウムなどが、抗てんかん剤としては、例えば、フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシドなどが、それぞれ挙げられる。

【0010】上記抗潰瘍剤としては、例えば、メトクロプロミド、ヒスチジンなどが、抗うつ剤としては、例えば、イミプラミン、クロミプラミン、ノキシブチリン、フェネルジンなどが、抗アレルギー剤としては、例えば、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラジン、クレミゾール、ジフェニルビラリン、メトキシフェナミンなどが、強心剤としては、例えば、トランスペイオキソカンファー、テレフィロー

ル、アミノフィリン、エチレフリンなどが、不整脈治療剤としては、例えば、プロプラノール、アルブレノロール、ブフェトロールオキシブレノロールなどが、血管拡張剤としては、例えば、オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタンなどが、降圧利尿剤としては、例えば、ヘキサメトニウムプロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジンなどが、糖尿病治療剤としては、例えば、グリミジン、グリビザイド、フェンフォルミン、ブフォルミン、メトフォルミンなどが、抗凝血剤としては、例えば、ヘパリン、クエン酸などが、止血剤としては、例えば、トロンボプラスチン、トロンビン、メナジオン、アセトメナフトン、ε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸、アドレノクロムモノアミノグアニジンなどが、抗結核剤としては、例えば、イソニアジド、エタンプトール、パラアミノサリチル酸などが、ホルモン剤としては、例えば、ブレドニゾロン、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ヘキセストロール、メチマゾールなどが、麻薬拮抗剤としては、例えば、レバロルファン、ナロルфин、ナロキソンまたはその塩などが、骨吸収抑制剤としては、(硫黄含有アルキル)アミノメチレンビス fosfon 酸などが、血管新生抑制剤としては、血管新生抑制ステロイド [サイエンス (Science) 第221巻719頁 (1983年) 参照]、フマギリン (ヨーロッパ特許公開第325199号公報参照)、フマギロール誘導体 (ヨーロッパ特許公開第357061号、同第359036号、同第386667号、同第415294号公報参照) などがそれぞれ挙げられる。これらのうち、水溶性の薬物の製剤の場合に過剰の初期放出が認められることが多いため、本発明は水溶性の薬物に適用するのがより好ましい。薬物の水溶性は、水とn-オクタノールとの油水分配率で定義され、n-オクタノール/水溶解度の比が1以下の薬物への適用が好ましく、0.1以下の薬物への適用がより好ましい。

【0011】油水分配率の測定は、「物理化学実験法」鮫島実三郎著、義華房刊、昭和36年に記載された方法に従えばよい。すなわち、まず試験管中にn-オクタノールおよびpH 5.5の緩衝液 (1対1の等量混合物)を入れる。該緩衝液としては例えばゼーレンゼン (Sphärenzellen) 緩衝液 [Ergeb. Physiol. 12, 393 (1912)], クラークルブス (Clark-Lubs) 緩衝液 [J. Bact. 2 (1), 109, 191 (1917)], マクルベイン (MacIlvaine) 緩衝液 [J. Biol. Chem. 49, 183 (1921)], ミカエリス (Michaelis) 緩衝液 [Die Wasser-stoffionenkonzentration. p. 186 (1914)], コルソフ (Kolthoff) 緩衝液 [Biochem. Z. 179, 410 (1926)]などが挙げられる。これらの薬物を適宜量投入し、さらに栓をして恒温槽 (25°C) に浸し、しばしば強く振盪する。そして薬物が両液層間

に溶け、平衡に達したと思われる頃、液を静置あるいは遠心分離し、上下各層より別々にピペットにて一定量の液をとり出し、これを分析して各層の中における薬物の濃度を決定し、n-Oクタノール層中の薬物の濃度／水層中の薬物の濃度の比をとれば、油水分配率となる。薬物はそれ自身であっても、薬学的に許容される塩であつてもよい。該薬学的に許容される塩としては、例えば、薬物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（例、塩酸、硫酸、硝酸等）、有機酸（例、炭酸、クエン酸等）との塩が挙げられ、例えば、薬物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属等）、塩基性有機化合物（例、トリエチルアミン、ピリジン等）、塩基性アミノ酸（例、アルギニン、ヒスチジン等）との塩が挙げられる。

【0012】上記薬物の使用量は、薬物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などにより異なり、個々の微粒子製剤の用途に応じて適宜選択できる。例えば、微粒子製剤製造に際し、通常、薬物の濃度として、約0.001%～70%（W/W）、より好ましくは、約0.01%～50%（W/W）の範囲から選ばれる。本発明の微粒子製剤に用いる高分子重合物は、水に難溶または不溶で、生体適合性のある高分子重合物であり、水に難溶とは、水に対する溶解度が、3%（w/w）以下であることを意味する。高分子重合物の使用量は、薬物の薬理活性の強さと、薬物放出の速度および期間などによって決まる。例えば、薬物に対して約0.5～10,000倍（重量比）の量で調製され、好ましくは約1～100倍（重量比）の量の高分子重合物を用いる。

【0013】高分子重合物の数平均分子量は、約3,000～30,000のものが好ましい。さらに約5,000～25,000のものが好ましく、約5,000～20,000のものが特に好ましい。本明細書における、重量平均分子量および分散度は、ポリスチレンを基準物質としてゲルバーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定した値を意味する。測定は、GPCカラム KF 804×2（昭和電工製）を使用、移動相としてクロロホルムを用いた。高分子重合物の例としては、例えば生体内分解型として、ポリ脂肪酸エステル〔例、脂肪酸の単重合物（例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸等）、2種以上の脂肪酸共重合物（例、乳酸／グリコール酸共重合体、2-ヒドロキシ酪酸／グリコール酸共重合体等）、これらの混合物（例、ポリ乳酸と2-ヒドロキシ酪酸／グリコール酸共重合体の混合物等）、ここで、脂肪酸としては、例えばα-ヒドロキシ脂肪酸（例、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸、2-ヒドロキシソカプロン酸、2-ヒドロキシカプリン酸等）α-ヒドロキシ脂肪酸の環状2量体（例、グリコシ

ド、ラクチド等）、ヒドロキシカルボン酸（例、リンゴ酸等）、ヒドロキシトリカルボン酸（例、クエン酸等）をいう〕、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリヒドロキシ酪酸、ポリアルキレンオキサレート（例、ポリトリメチレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレートなど）、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネートあるいはその他のポリカーボネート（例、ポリエチレンカーボネート、ポリエチレンプロピレンカーボネートなど）、ポリアミノ酸（例、ポリ- γ -アーベンジル-L-グルタミン酸、ポリ-L-アラニン、ポリ- γ -メチル-L-グルタミン酸など）などが挙げられる。さらに、生体適合性を有するその他の高分子重合物として、ポリスチレン、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、アクリル酸とメタアクリル酸との共重合物、シリコンポリマー、デキストラントステアレート、エチセルロース、アセチルセルロース、ニトロセルロース、ポリウレタン、無水マレイン酸系共重合物、エチレンビニールアセテート系共重合物、ポリビニールアセテート、ポリビニールアルコール、ポリアクリルアミドなどが挙げられる。これらの重合物は一種でもよく、また2種以上の共重合物、あるいは単なる混合物でもよく、またその塩でもよい。

【0014】これらの高分子重合物の中で、ポリ脂肪酸エステル、ポリ- α -シアノアクリル酸エステルが好ましい。さらに、ポリ脂肪酸エステルが特に好ましい。ポリ脂肪酸エステルの中で、 α -ヒドロキシ脂肪酸または α -ヒドロキシ脂肪酸の環状2量体の単重合物、2種以上の α -ヒドロキシ脂肪酸または α -ヒドロキシ脂肪酸の環状2量体の共重合物あるいはこれらの混合物が好ましい。さらに、 α -ヒドロキシ脂肪酸の単重合物、2種以上の α -ヒドロキシ脂肪酸の共重合物あるいはこれらの混合物がより好ましい。とりわけ、ポリ乳酸、乳酸／グリコール酸共重合物、2-ヒドロキシ酪酸／グリコール酸共重合物あるいはこれらの混合物が特に好ましい。これらの α -ヒドロキシカルボン酸において、D-体、L-体およびD, L-体が存在するものは、そのいずれを用いてもよいが、D, L-体が好ましい。上記の高分子重合物として、乳酸／グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比は約100/0～50/50が好ましく、酪酸／グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比は約100/0～25/75が好ましい。乳酸／グリコール酸共重合物の重量平均分子量は、約5,000から約30,000のものが好ましい。さらに約5,000から20,000のものが特に好ましい。上記高分子重合物として例えばポリ乳酸（A）とグリコール酸／2-ヒドロキシ酪酸共重合物（B）との混合物を用いる場合、（A）/（B）で表される混合比が約10/90から約90/10（重量比）の範囲で使用される。好ましくは約25/75から約75/25（重量比）の範囲である。

【0015】ポリ乳酸の重量平均分子量は約5,000から約30,000のものが好ましい。さらに約6,000から約20,000のものが特に好ましい。グリコール酸／2-ヒドロキシ酪酸共重合物は、その組成が、グリコール酸が約40から約70モル、残りが2-ヒドロキシ酪酸であるものが好ましい。グリコール酸／2-ヒドロキシ酪酸共重合物の重量平均分子量は約5,000から約25,000のものが好ましい。さらに約5,000から約20,000のものが特に好ましい。本発明の微粒子製剤において、凝集防止剤として用いられる水溶性の無機塩、有機酸および有機酸塩としては人体に投与できる、室温で固体の非付着性の物質であれば、特に限定するものではない。無機塩としては、例えば、ハロゲン化アルカリ金属（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カリウムなど）、ハロゲン化アルカリ土類金属（例、塩化カルシウム、塩化マグネシウムなど）、ハロゲン化アンモニウム（例、塩化アンモニウム、臭化アンモニウムなど）、アルカリ金属の炭酸塩または炭酸水素塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなど）、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、アルカリ金属のリン酸塩類（例、リン酸3ナトリウム、リン酸3カリウム、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素2カリウム、リン酸2水素ナトリウム、リン酸2水素カリウムなど）、リン酸水素2アンモニウム、リン酸2水素アンモニウム、アルカリ土類金属の酸化物（例、酸化マグネシウム、酸化カルシウムなど）、アルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど）などが挙げられる。水溶性の有機酸としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ベクチン酸等が挙げられる。水溶性の有機酸塩としては、例えば酢酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ベクチン酸、炭酸、重炭酸などとアルカリ金属（例、ナトリウム、カリウム等）、アンモニア、塩基性アミノ酸またはアルカリ土類金属（例、カルシウム、マグネシウム等）との塩が挙げられる。

【0016】これらのうち、水溶性の無機塩が特に好ましい。これらの水溶性の無機塩、有機酸および有機酸塩は1種類または2種類以上を適宜の割合で組み合わせて使用することができる。上記水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の高分子重合物に対する配合比は、凝集防止効果が認められる範囲であればよい。具体的には、重量比で約0.001～100倍、より好ましくは約0.1～10倍から選ばれる。さらに好ましくは約0.1～10倍が選ばれる。また、本発明においては、界面活性

剤を水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩溶液に混じて、または凝集防止剤とは別のノズルで薬物高分子重合物液と同時に噴霧してもよく、これにより、界面活性剤が微粒子製剤表面に分散あるいは被覆され、分散媒への微粒子製剤の分散時に非常に優れた分散性を示す。該界面活性剤の好ましい具体例としては、例えば、アルキレングリコール類（例、プロピレングリコールなど）、ポリソルベート類（例、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80など）、マクロゴール類（例、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1500、マクロゴール4000、マクロゴール6000など）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類（例、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）などの非イオン性界面活性剤が挙げられ、これらの1種類あるいは2種類以上を適宜の割合で組み合わせて使用することができる。上記界面活性剤の高分子重合物に対する配合比は、分散性の向上が認められる範囲であればよい。具体的には、重量比で約0.0000001～10倍、より好ましくは0.000005～5倍が選ばれる。さらに好ましくは0.00001～0.01倍が選ばれる。

【0017】本発明の微粒子製剤を製造するには、上記のごとく、（1）薬物と高分子重合物を含む溶液、（2）薬物または高分子重合物あるいは両者の一部または全部が分散状態にある液、（3）薬物または高分子重合物あるいは両者を含む液が、O/W、W/O、W/O/W、O/W/O型の乳化液、（4）薬物または高分子重合物あるいは両者を含む液が（3）の乳化状態にあって、かつ、薬物または高分子重合物あるいは両者の一部または全部が分散状態である液をスプレードライヤーのノズルから微粒化・噴霧し、別のノズルから水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の液を噴霧する。所望により、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の液に非イオン界面活性剤を添加してもよく、あるいは非イオン界面活性剤の液を別途、噴霧してもよい。水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の液は水溶液が好ましい。さらに詳しくは、例えば、水溶性薬物の場合、まず、水に水溶性薬物を溶解し、内水相用水溶液とする。また、該水溶液には、水溶性薬物の安定性あるいは溶解性を保つためのpH調整剤として、例えば、無機酸（例、炭酸、リン酸など）、有機酸（例、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸など）またはそれら無機酸、有機酸のアルカリ金属塩、塩酸、水酸化アルカリ金属（例、水酸化ナトリウムなど）などを添加してもよい。さらに、水溶性薬物の安定化剤として、例えば、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウムなどを、あるいは保存剤として、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類（例、メチルパラベン、プロピルパラベン）、ベ

11

ンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサールなどを添加してもよい。

【0018】このようにして得られた内水相用水溶液を、高分子重合物を含む溶液(油相)中に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化液をつくる。高分子重合物溶液としては、高分子重合物を有機溶媒中に溶解したものが用いられる。該有機溶媒としては、沸点が約120℃以下で、高分子重合物を溶解するものであればよい。その具体例として、例えば、ハロゲン化アルカン類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、エステル類(例、酢酸エチルなど)、エーテル類(例、エチルエーテル、テトラヒドロフランなど)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロパノールなど)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、炭化水素類(例、n-ヘキサン、シクロヘキサンなど)、芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエンなど)などが挙げられる。これらの有機溶媒は、2種類以上適宜の割合で混合して用いてよい。該乳化操作は、公知の分散法が用いられる。該方法としては、例えば、断続振とう法、ブルベラ型攪拌機あるいはターピン型攪拌機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザ法、超音波照射法などが挙げられる。

【0019】高分子重合物あるいは薬物または両者を含む液が乳化液である場合、水相の比率としては好ましくは約5～95%であり、さらに好ましくは約10～30%であるが、使用する溶媒および薬物の性質によりその比率は自由に変えることができる。また、薬物(水溶性でも脂溶性でもよい)と高分子重合物を有機溶媒または水と混和する溶媒と水の混液に溶解し、薬物が不溶の場合には懸濁操作を行い、微細な粒子としたS/O型懸濁物をつくる。この場合の有機溶媒としては、上記のもの以外に、水と混和し易い性質のものであってもよく、例えば、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、アルコール類などが挙げられ、これらは2種類以上混合して用いてよい。あるいは、薬物と高分子重合物を均一に溶解する上記有機溶媒と水との適当な比率の混合液を用いてよい。この時の水の比率としては、約1～99%であり、好ましくは約5～90%であり、さらに好ましくは約10～30%であるが、使用する溶媒および薬物の特性によりその比率は自由に変えることができる。

【0020】ついで、このようにして調製した乳化物あるいは懸濁物、溶液または懸濁乳化物をノズルを用いてスプレードライヤーの乾燥室内へ噴霧し、極めて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒および水を揮発させ、粉粒状の微粒子製剤を調製する。ノズルとしては、二流体ノズル型、多流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型などがある。本発明においては、この際、微粒子製剤の

12

凝聚防止を目的として、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の液を別ノズルから同時に、あるいは同ノズルまたは別ノズルからあらかじめ噴霧する。望ましくは、ノズルを2つ設置し、一方からは薬物と高分子重合物の乳化物、懸濁物、水溶液または懸濁乳化物を噴霧し、もう一方からは水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩を噴霧し、微粒子製剤の表面に水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩を一様に分散させる。ノズルとして、二流体ノズルあるいは圧力ノズルを使用する場合には、スプレードライヤー中央部に2本設置してもよいが、薬物高分子重合物と水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の液とをノズル内で混合せずに別々に噴霧できるように2液噴霧用の構造とした各種ノズルを用いるとよい。この際、上記のごとく非イオン性界面活性剤を水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩に添加してもよい。また、水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩の液とは別のノズルで非イオン性界面活性剤の水あるいは上記のような有機溶媒溶液または分散液を薬物高分子重合物の液と同時に噴霧する。

【0021】噴霧条件は特に限定するものではなく、個々の微粒子製剤や用いるスプレードライヤーに応じて適宜選択する。このようにして得られた微粒子製剤は必要であれば加温し、減圧下で微粒子製剤中の水分の除去および微粒子製剤膜中の溶媒の除去を完全に行う。本発明の微粒子製剤の粒子径は、徐放性の程度、製剤の種類により適宜選択される。例えば、注射用の懸濁剤として用いる場合、分散性、通針性を満足するような範囲であればよい。具体的には、平均粒子として、約0.5～400μm、より好ましくは約2～200μmの範囲であればよい。このように、本発明によれば、微粒子製剤の表面に非付着性の水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩が分散しているために製造工程中で微粒子製剤同士の凝集が少なく、球形状のよく整った微粒子製剤を得ることができ、また、非イオン性の界面活性剤を薬物高分子重合体液と一緒に噴霧した場合には、微粒子製剤を分散媒中に分散する時に極めて優れた分散性をしめすなどの長所を有している。また、水中乾燥法では避けることのできない主薬の損失をすることなく、薬物の微粒子製剤への取り込み率をほとんど100%にまで高めることができる。さらに、油中乾燥法よりも使用する有機溶媒の量は少量で済むことや、水中乾燥法では溶媒の除去にきわめて長時間を要していたが、その時間を大幅に短縮できることなどから本発明は、工業生産上極めて有利である。

【0022】本発明の微粒子製剤は低毒性であり安全に用いられる。本発明の微粒子製剤は、その含有する主薬の薬理活性により種々の疾病的予防または治療に用いられる。例えば主薬がLH-RH誘導体の場合、前立腺ガンおよび子宮内膜症の治療に、例えば主薬がTRHの場合、老人痴呆症および脊髄小脳変性症の治療に、例えば

主薬が(硫黄含有アルキル)アミノメチレンビスフオスフォン酸の場合、骨粗鬆症の予防または治療に用いられる。本発明の微粒子製剤は、そのまま細粒剤として生体に投与することができるが、また、種々の製剤に成型して投与することもでき、そのような製剤を製造する際の原料としても使用され得る。上記製剤としては、非経口投与製剤[例、注射剤、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮投与製剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤)等]、経口投与製剤(例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤等)などが挙げられる。これらの製剤中には、薬物の量は、薬物の種類、投与剤型、対象とする疾患などにより変化し得るが、通常は、1製剤当たり約0.01mgから約5g、好ましくは約0.01mgから約2gである。例えばTRHその塩およびその誘導体の場合、通常は、1製剤当たり約0.1mgから約1g、好ましくは約1mgから約500mg、特に好ましくは約3mgから約60mgである。

【0023】これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。たとえば、本発明方法の微粒子製剤は分散剤(例、ツイーン(Tween)80(アトラスパウダー社製、米国)、HCO60(日光ケミカルズ製)、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルバラベン、プロピルバラベン、ベンジールアルコール、クロロブタノールなど)、等強化剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロビレングリコールなどに分散して油性懸濁剤に形成し、注射剤とすることができる。たとえば経口投与製剤にするには、自体公知の方法に従い、本発明の微粒子製剤をたとえば賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールビロリドン、ヒドロキシプロビルセルロースなど)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロビルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

【0024】たとえば外用剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の微粒子製剤を固状、半固状または液状の外用剤とすることができる。たとえば、上記固状のものとしては、該微粒子製剤をそのまま、あるいは賦形剤(例、グルコース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど)、増粘剤(例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など)などを添加、混合して粉状の組成物とする。上記液状のものとしては、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれも、pH調節剤(例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど)などを加えてもよい。

【0025】たとえば坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の微粒子製剤を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、微粒子製剤を溶解しないものであればよく、たとえば高級脂肪酸のグリセリド(例、カカオ脂、ウイテブゾル類(ダイナマイトノーベル社)など)、中級脂肪酸(例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社)など)、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、たとえばポリエチレングリコール類、プロビレングリコール、水性ゲル基剤としては、たとえば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。本発明の微粒子製剤の投与量は、主薬の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物(例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、人等の温血哺乳動物)、投与目的により種々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、成人(体重50kg)1人に1回あたりの投与量として、微粒子製剤の重量が約1mgないし10g、好ましくは約10mgないし2gの範囲から、適宜選択することができる。例えばTRHその塩およびその誘導体含有微粒子製剤の場合、成人(体重50kg)1人に1回あたりの投与量として該微粒子製剤の重量が約5mgないし5g、好ましくは約30mgないし2g、特に好ましくは約50mgないし1gの範囲から適宜選択することができる。なお、上記注射剤として投与する場合の懸濁液の容量は、約0.1ないし5ml、好ましくは約0.5ないし3mlの範囲から適宜選ぶことができる。

【0026】微粒子製剤の基剤として用いる高分子重合物は公知の方法、例えば特開昭50-17525号、同56-45920号、同57-118512号、同57-150609号、同61-28521号、同62-54760号公報、ヨーロッパ特許公開第481732号公報に記載の方法あるいはこれらに準じた方法に従い製造することができる。かくして、本発明の微粒子製剤

は、例えば、つきの特徴を有する。

(1)種々の投与剤形で薬物の徐放性が得られ、特に注射剤においては期待される治療を行なうのに、長期間投与が必要な場合、毎日投与するかわりに、1週間に1回、一月間に1回、あるいは1年間に1回の注射で、所望の薬理効果が安定して得られ、従来の徐放性製剤に比較して、より長期にわたる徐放性が得られる。

(2)生体内分解型高分子重合物を用い注射剤として投与する場合は、埋込みなどの外科手術が一切不用で、一般的懸濁注射剤とまったく同様に容易に皮下および筋肉内に投与でき、再び取り出す必要がない。また、腫瘍、炎症部位あるいはレセプターの存在する局所などにも直接投与でき、全身での副作用を軽減し、効率よく長期にわたりその標的器官に薬物を作用させることができ、作用の増強が期待される。さらに、加藤らによって提唱されている腎臓癌、肺癌などの血管栓塞療法[ランセット(Lancet II)、第479~480頁、(1979年)]の際の動脈内投与にも用いることが可能である。

【0027】(3)主薬の放出が連続的で、ホルモン拮抗剤、レセプター拮抗剤の場合などにおいては、毎日の頻回投与よりも強い薬理効果が得られる。

(4)従来のW/O/W型の三相乳化液をつくり、これを水中乾燥に付す製造法よりも、微粒子製剤中に薬物を効率よく取込ませることができ、しかも微細な、球状の整った微粒子製剤を得ることができる。

(5)水中乾燥法では不可能であった10~50%の薬物含量のマイクロカプセルを得ることができる。

(6)水中乾燥法よりも溶媒の除去速度が速いため、微粒子製剤の固化速度が速く、強固な構造の微粒子製剤が出来るために、投与後の薬物の初期放出量を少なくすることができます。

(7)薬物と高分子重合物を含む液だけをスプレードライする方法よりも、微粒子製剤の凝集や付着が著しく少ない。

(8)凝集防止剤として水溶性の無機塩、有機酸または有機酸塩分散液あるいは溶液をあらかじめ、または薬物高分子重合体液と一緒に噴霧することにより、さらに微粒子製剤同士の付着、凝集を少なくするとともに、スプレードライヤー本体、配管部への付着を少なく*

マイクロカプセルの特性比較

表面状態	薬物取込率 ¹⁾	1日での放出率 ²⁾	粒度分布 ³⁾
A法 小孔多い	5.2%	77%	5~200μm
B法 小孔少ない	100%	24%	5~40μm

1) 薬物取込率の測定方法

マイクロカプセル中の酢酸リュープロレリン含量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC、装置：日立L-6300型装置、日立製)を用いて測定した。マイクロカプセル(50mg)を10mlの塩化メチレンに溶解し、1/30モル・リン酸緩衝液(pH6.0、20ml)

50で抽出し、緩衝液層に抽出された酢酸リュープロレリンをHPLCで定量した。検知には紫外吸収検知器を用い、下記の条件で測定した。

カラム：ライクロソルブ(Lichrosorb)RP-15、長さ250mm、直徑4mmカラム温度：30℃

移動層：0.25モル・アセトニトリル(100ml)と

*くことができる。

(9)さらに、非イオン性界面活性剤を高分子重合物とともに噴霧することにより、分散媒への微粒子製剤分散時に非常によい分散性を得ることができる。

【0028】

【実験例】以下、実験例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実験例および実施例において濃度を表すパーセント(%)は、重量/容量パーセント(W/V%)を表す。

実験例1

酢酸リュープロレリン5gを水50mlに60℃で溶解し、乳酸・グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=75/25、ポリスチレン換算平均分子量13,000)45gを塩化メチレン75mlに溶解した液を加え、小型ホモジナイザー(ポリトロン、キネマチカ社製、スイス)で乳化してW/O型エマルジョンを得た。

(1)水中乾燥法(従来法、A法と略記する。)

上記W/O型エマルジョンを0.5%PVA水溶液200ml中でホモジナイザーを使用して(W/O)/W型エマルジョンとした。この後、通常のプロペラ攪拌機でゆっくり攪拌し、(W/O)型マイクロカプセルから塩化メチレンの揮散と共に固化するのを待って遠心分離機で捕集し、同時に精製水で水洗した。捕集されたマイクロカプセルは、一昼夜凍結乾燥することによって粉末として得られた。

(2)スプレードライ法(本発明方法、B法と略記する。)

上記W/O型エマルジョンを一方の二流体ノズルで、流速10ml/分で同時に、もう一方のノズルからは、2%食塩液を流速10ml/分でスプレードライヤーの乾燥室内へ噴霧して粉末のマイクロカプセルを得た。この時の乾燥室入口温度は95℃、出口温度40℃で、風量は80Kg/時で実施した。A法、B法の両方法で製造したマイクロカプセルの諸特性を比較した結果を表1に示す。

【0029】

【表1】

17

メチルアルコール(150ml)との混液

流速: 0.7ml/分

紫外検知器の波長: 280nm

薬物取込率(%) =

$$\frac{\text{得られたマイクロカプセル中の酢酸リュープロレリン量}}{\text{マイクロカプセルへの酢酸リュープロレリンの仕込み量}} \times 100$$

2) 1日での放出率の測定法

マイクロカプセル(50mg)を0.05%のツイーン-80を含む10mlの1/30モル・リン酸緩衝液(pH 7.0)中に懸濁する。この懸濁液を振盪容器を用い1日振盪する。振盪後、マイクロカプセルを0.8μmのミリポアフランジでろ取し、マイクロカプセル中に残った※

1日での放出率(%) =

$$\left(1 - \frac{\text{振盪後のマイクロカプセル中の酢酸リュープロレリン残量}}{\text{振盪前のマイクロカプセル中の酢酸リュープロレリン量}} \right) \times 100$$

3) 粒度分布の測定方法

マイクロカプセル(10mg)をイソトンII液(250ml, 株式会社日科器製)に分散した。この分散液を100μmまたは280μmアーチャーチューブを装着したマルチライザー[コールター(Coulter)社製、米国]により分析し、粒度分布を測定した。走査電子顕微鏡で観察したマイクロカプセル表面は、A法によるものは非常に小孔が多く、B法によるものは小孔はほとんど認められず、表面に食塩が一様に分散していた。薬物である酢酸リュープロレリンの取込み率は、B法がA法よりも高かった。放出試験での1日での薬物放出量(初期放出量)は、B法の方が少なかった。粒度分布は、B法によるものの方が分布がシャープであった。また、製造に要する時間は、A法で約24時間であったのに対し、B法では約10分間と短時間であった。このように、総合的に比較してB法はA法よりも極めて有用な徐放性マイクロカプセルの製造法であった。

【0032】実験例2

30

★

マイクロカプセルの特性比較

	薬物取込率	1日での放出率	平均粒径	残存水分
C法	99%	6%	4.5 μm	0.9%
D法	100%	5%	2.3 μm	0.3%
E法	100%	6%	2.4 μm	0.3%

【0033】TRHのマイクロカプセル中含量は9.9~10.0%(取込み率99~100%)で、C、D、E法において差を認めず、pH 7.0のM/30リン酸緩衝液(37°C)中での初期放出率は5~6%で、C、D、E法に差を認めなかった。粒度分布はC法では5~90μm(平均4.5μm)、D法では5~40μm(平均2.3μm)、E法では5~40μm(平均2.4μm)であり、D、E法に

差を認めなかった。また、水分含量はC法は0.9%、D、E法は0.3%であるが、水中乾燥の後、凍結乾燥したマイクロカプセルの水分1.0%よりも少ない結果であった。走査電子顕微鏡で観察したマイクロカプセル表面は、C、D、Eとも小孔はほとんど認められなかつたが、C法の製剤はソルビトールによってマイクロカプセルの凝集が認められ、これにより平均粒径がおおきく

18

* 薬物取込率は下式により計算した。

【0030】

* 【数1】

$$\frac{\text{得られたマイクロカプセル中の酢酸リュープロレリン量}}{\text{マイクロカプセルへの酢酸リュープロレリンの仕込み量}} \times 100$$

※酢酸リュープロレリンを上記1) 薬物取込率の測定方法で述べた方法で定量した。また同様にして、振盪前のマイクロカプセル中の酢酸リュープロレリンを定量した。1日での放出率は下式により計算した。

【0031】

【数2】

$$\left(1 - \frac{\text{振盪後のマイクロカプセル中の酢酸リュープロレリン残量}}{\text{振盪前のマイクロカプセル中の酢酸リュープロレリン量}} \right) \times 100$$

20 ★甲状腺刺激ホルモン遊離ホルモン(TRH)0.5gと乳酸・グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=75/25、平均分子量14000)9.5gをアセトン30mlと水2mlの混合溶媒に均一に溶解し、スプレードライヤー中央にセットした2本の二流体ノズルの内の方から、流速1.0ml/分で噴霧し、同時にマイクロカプセルの付着防止用として、4%ソルビトール液をもう一方のノズルから噴霧して、粉末のマイクロカプセルを得た。(これをC法とする。)また、マイクロカプセルの付着防止剤として3%食塩液をもう一方のノズルから噴霧して、粉末のマイクロカプセルを得た。(これをD法とする。)さらに、0.0005%ポリソネベート80を含む3%食塩液を一方のノズルから噴霧して粉末のマイクロカプセルを得た。(これをE法とする。)C、D、E法で製造したマイクロカプセルの諸特性を比較した結果を表2に示す。

【表2】

★

19

なっていると考えられる。ポリソルベート80、マンニットを含む分散媒へのマイクロカプセルの分散性を見ると、C法の製剤は分散性が悪く、振とうしても分散しない粒子塊が認められ、24時間放置後の粒子塊は分散しなかった。一方、D法の製剤は比較的分散性はよかつたが、分散しない粒子がわずかに認められ、超音波をあてることにより容易に分散した。24時間静置後、沈降した粒子は軽く振とうするだけで際分散した。E法の製剤は分散媒への分散性はよく、容易に分散し、24時間静置後も容易に再分散した。

【0034】実施例1

甲状腺刺激ホルモン遊離ホルモン(TRH)0.4gと乳酸／グリコール酸共重合体(乳酸／グリコール酸=75/25、平均分子量14000)4.6gを塩化メチレン9.5mlとアセトニトリル10mlとエタノール0.5mlの混合溶媒また、塩化メチレン12mlとアセトニトリル7.5mlとエタノール0.5mlの混合溶媒に均一に溶解し、スプレードライヤー中央にセットした2本の二流体ノズルの内の方から、流速10ml/分で噴霧し、同時にマイクロカプセルの付着防止用として、1/5Mリン酸バッファー(リン酸水素2ナトリウム・リン酸2水素ナトリウム、pH7.4)をもう一方のノズルから噴霧して、粉末のマイクロカプセルを得た。得られたマイクロカプセルのいずれも薬物取り込み率は100%で、放出試験での初期放出量は、15%であった。分散性も良く、平均粒径は22μmであった。

実施例2

甲状腺刺激ホルモン遊離ホルモン(TRH)0.8gと乳酸／グリコール酸共重合体(乳酸／グリコール酸=75/25、平均分子量14000)9.2gをアセトニトリル34.6mlと水5.3mlの混合溶媒に均一に溶解し、スプレードライヤー中央にセットした2本の二流体ノズルの内の方から、流速10ml/分で噴霧し、同時にマイクロカプセルの付着防止用として、1/5Mリン酸バッファー(リン酸水素2ナトリウム・リン酸2水素ナトリウムpH7.4)をもう一方のノズルから噴霧して、粉末のマイクロカプセルを得た。薬物取り込み率は100%で、放出試験での初期放出量は、10%であった。分散性も良く、平均粒径は23μmであった。

【0035】実施例3

甲状腺刺激ホルモン遊離ホルモン(TRH)1.6gと乳酸／グリコール酸共重合体(乳酸／グリコール酸=75/25、平均分子量14000)18.4gをアセトニトリル50mlとエタノール10mlの混合溶媒に均一に溶解し、スプレードライヤー中央にセットした2本の二流体ノズルの内の方から、流速10ml/分で噴霧し、同時にマイクロカプセルの付着防止用として、1/3Mリン酸バッファー(リン酸水素2ナトリウム・リン酸2水素ナトリウム、pH7.4)をもう一方のノズルから噴霧して、粉末のマイクロカプセルを得た。薬

10

20

物取り込み率は100%で、放出試験での初期放出量は、10%であった。分散性も良く、平均粒径は22μmであった。

実施例4

甲状腺刺激ホルモン遊離ホルモン(TRH)0.8gと乳酸／グリコール酸共重合体(乳酸／グリコール酸=75/25、平均分子量14000)9.2gを塩化メチレン24mlとエタノール14mlと水2mlの混合溶媒に均一に溶解し、スプレードライヤー中央にセットした2本の二流体ノズルの内の方から、流速10ml/分で噴霧し、同時にマイクロカプセルの付着防止用として、1/10Mリン酸バッファー(リン酸水素2ナトリウム・リン酸2水素ナトリウム、pH7.4)と2/10Mの食塩液の混合液をもう一方のノズルから噴霧して、粉末のマイクロカプセルを得た。薬物取り込み率は100%で、放出試験での初期放出量は、18%であった。分散性も良く、平均粒径は23μmであった。

【0036】実施例5

甲状腺刺激ホルモン遊離ホルモン(TRH)0.8gと乳酸／グリコール酸共重合体(乳酸／グリコール酸=75/25、平均分子量14000)9.2gを塩化メチレン10.6mlとアセトニトリル25.5mlと水3.9mlの混合溶媒に均一に溶解し、スプレードライヤー中央にセットした2本の二流体ノズルの内の方から、流速10ml/分で噴霧し、同時にマイクロカプセルの付着防止用として、1/5Mリン酸バッファー(リン酸水素2ナトリウム・リン酸2水素ナトリウム、pH7.4)をもう一方のノズルから噴霧して、粉末のマイクロカプセルを得た。薬物取り込み率は100%で、放出試験での初期放出量は、18%であった。分散性も良く、平均粒径は23μmであった。

実施例6

セフォチアム・2塩酸塩1gを水3mlに溶解し、ポリ乳酸(分子量21,000)9gを塩化メチレン20mlに溶解した液を加え、ポリトロンで20秒間混合した液を二重構造にした回転ディスク型ノズルの一方(内側)から注入噴霧し、0.0001%ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60含有3%リン酸2水素ナトリウム溶液をもう一方(外側)から同時に噴霧し、スプレードライヤーにて粉末のマイクロカプセルを得た。

【0037】実施例7

塩酸ブレオマイシン1gと、酪酸／グリコール酸共重合体(酪酸／グリコール酸=50/50、平均分子量10000)9gとを水5mlとアセトニトリル30ml、エタノール5mlの混液に溶解し、2液噴霧用の構造にした三流体ノズルの一番内側から噴霧し、2%炭酸水素ナトリウム溶液を内側から二番目に流して、一番外側には、圧空を流すことによってマイクロカプセルを得た。

【0038】

【発明の効果】本発明によると、従来の水中乾燥法では

50

21

不可能であった薬物高含有の徐放性微粒子製剤を短時間に、しかも連続的に大量生産することが可能となる。また、微粒子製剤の表面に非付着性の物質を一様に分散させることにより、従来のスプレードライ法では不可避で

22

あつた微粒子製剤同士の付着や凝集を顕著に防止することが、また微粒子製剤表面に非イオン性の界面活性剤を分散あるいは被覆することにより微粒子製剤の分散性を著しく向上させることができる。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.